

THESIS

MARBURG

1965

Aus der Universitäts-Frauenklinik in Marburg/Lahn

Direktor: Prof. Dr. med. Huber

**Vergleichende
morphologische Blutuntersuchungen
am Ende der Schwangerschaft
und im Wochenbett**

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg/Lahn

vorgelegt von

Gisela Bätz, geb. Pagel

aus Buxtehude

Marburg 1965

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus der Universitäts-Frauenklinik in Marburg/Lahn

Direktor: Prof. Dr. med. Huber

**Vergleichende
morphologische Blutuntersuchungen
am Ende der Schwangerschaft
und im Wochenbett**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg/Lahn

vorgelegt von

Gisela Bätz, geb. Pagel

aus Buxtehude

Marburg 1965

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der
Universität Marburg am: 2.2.1965

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan : Prof. Dr. med. H. Hensel

Referent: Prof. Dr. med. H. Huber

Correferent: Prof. Dr. med. A. Würtele

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Vorwort und Fragestellung	5
II. Einleitung	6
Blutveränderungen in der normalen Schwangerschaft (Literaturüberblick)	
III. Methodik	15
IV. Ergebnisse mit Besprechung	22
A. Tabelle über die Blutveränderungen am Ende der Schwangerschaft	23
B. Blutveränderungen bei Erstgebärenden	25
C. Blutveränderungen bei Zweitgebärenden	26
D. Blutveränderungen bei Dritt- und Mehrgebärenden	26
E. Zum Problem der larvierten Sideropenie	27
F. Blutveränderungen im Wochenbett	29
V. Zusammenfassung	32
VI. Literaturverzeichnis	34

I. Vorwort und Fragestellung

Das Studium der Blutbildveränderungen in der normalen Schwangerschaft bildet die Grundlage für die hämatologische Erfassung von schwangerschaftsbedingten Blutkrankheiten. Durch die Entwicklung der klinischen Hämatologie werden uns heute von Jahr zu Jahr verbesserte morphologische und chemische Untersuchungsmethoden geboten, die in zunehmendem Maße bei der Beurteilung der Blutkrankheiten - namentlich der Anämien - auch auf dem Gebiete der Frauenheilkunde Berücksichtigung finden. Es sind dabei neue Beziehungen zwischen Morphologie, Serologie und Biochemie geknüpft worden, die zur Aufklärung der Genese so mancher Blutveränderungen in der Schwangerschaft beigetragen haben.

In der Universitäts-Frauenklinik Marburg werden die Schwangerschaftsanämien seit einigen Jahren einer umfassenden Bearbeitung unterzogen, so daß zur Auswertung der krankhaften Blutbildveränderungen die Blutverhältnisse bei schwangeren, nicht anämischen Personen vor und nach der Geburt vergleichend erfaßt werden mußten. Wohl existieren zahlreiche diesbezügliche Mitteilungen aus dem älteren Schrifttum; sie können jedoch auf Grund verschiedenartiger Methodik und der sich manchmal widersprechenden Ergebnisse nicht in jedem Falle als Grundlage dienen. Weiterhin ergab sich aus der klinisch-hämatologischen Praxis die Notwendigkeit, die morphologischen Normalwerte und deren physiologische Schwankungen in Verbindung mit Untersuchungen des Eisenstoffwechsels, der Serumeiweißwerte und immuno-hämatologischen Untersuchungen zu betrachten, um für entsprechend spezifizierte Arbeiten in der klinischen Hämatologie Ausgangswerte zu schaffen.

Die Aufgabe dieser Arbeit soll es sein, die morphologischen und serologischen Befunde bei einer ausreichenden Zahl von schwangeren Frauen vor der Geburt und im Wochenbett zu erfassen und eine entsprechende Betrachtung nach klinischen Gesichtspunkten vorzunehmen.

II. Einleitung

Blutveränderungen in der normalen Schwangerschaft

Die hämatologische Sonderstellung der Frau ist seit langem bekannt und kommt in einer physiologischen Verminderung der Erythrozyten und des Serumeisenspiegels zum Ausdruck. Dementsprechend ist auch der Hämoglobingehalt des peripheren Blutes niedriger als beim Mann. Die Differenz wird allgemein mit 10 % angegeben; so beträgt die normale Durchschnittserythrozytenzahl beim Mann 5 Mio/mm^3 und bei der Frau $4,5 \text{ Mio/mm}^3$ (HEILMEYER, WINTROBE). Der Hämoglobinwert liegt beim Mann - entsprechend der Erythrozytenzahl - um $100 \% \text{HE} = 16 \text{ g\%}$ und bei der Frau um etwa $90 \% \text{HE} = 14,5 \text{ g\%}$ mit einer Schwankungsbreite von $+2,0/-1,5 \text{ g\%}$, das heißt, der Normalwert liegt zwischen $13,0$ und $16,5 \text{ g\%}$. Ob es sich dabei um einen echten Geschlechtsunterschied oder um Folgen der Menstruationsblutung handelt, konnte noch nicht eindeutig geklärt werden. EPPINGER fand bei der nichtschwangeren Frau Schwankungen im Verhalten der Erythrozyten, des Hämoglobingehaltes, der Blutmenge und des Bilirubins vor, während und nach der Menstruation vor.

In der Schwangerschaft kommt es zu einer erheblichen funktionellen Umstellung des Gesamtorganismus, deren Auswirkungen auf die Hämatopoese im peripheren Blutbild leicht erfaßbar sind und seit jeher das Interesse der Forscher geweckt haben. Dabei stand vorwiegend zur Diskussion, ob man mittels Blutuntersuchungen die schwangerschaftsbedingte Mehrbelastung des Organismus - zum Beispiel bei Toxikosen - erkennen kann. Weiterhin waren es die in der Schwangerschaft gehäuft auftretenden Blutkrankheiten - vorwiegend Anämien -, die bereits im vorigen Jahrhundert zu einer Blutanalyse in der Schwangerschaft anregten. NASSE berichtete schon 1853 und später 1876 über Blutuntersuchungen in der Schwangerschaft und stellte neben gehäuften Anämien auch schwangerschaftsspezifische Blutveränderungen (u.a. eine Vermehrung des "Faserstoffgehaltes" und eine relative Verminderung des Zellgehaltes) fest. SPIEGELBERGER und GSCHIEDLEN (1872) fanden an trächtigen Hunden ebenfalls

schwangerschaftsbedingte Blutbildveränderungen im Sinne einer Zunahme der Blutmenge parallel dem Gewicht des Uteringehaltes. Sie übertrugen diese Ergebnisse auf die gesunde schwangere Frau. Auch GUSSEROW (1871) stellte eine physiologische Schwangerschaftshydrämie fest.

Wie verschieden die damaligen Ergebnisse über die Zusammensetzung des Schwangerenblutes waren, zeigt SCHULTZ in einer chronologischen Tabelle, aus der die sich widersprechenden Blutbefunde in den Jahren von 1836 bis 1927 ersichtlich sind.

Zahlreiche Untersucher beschäftigten sich mit der Blut- und Plasmavermehrung in der Schwangerschaft wie MILLER, KEITH und ROWENTREE (1915) sowie SCHÖNHOLZ (1929). Letzterer untersuchte die zirkulierende Erythrozytenmenge mit Hilfe der CO-Inhalationsmethode und konnte am Ende der Gravidität keine nennenswerte Erythrozytenvermehrung nachweisen. Die Farbstoffmethoden hingegen ergaben eine gesicherte Plasmavermehrung. Damit war die physiologische Schwangerschaftshydrämie erwiesen.

BOHNEN und BORRMANN beschäftigten sich ausführlich mit der Gesamtblutmengenvermehrung in der Schwangerschaft mit Hilfe der Kongorotmethode von GRIESBACH, die maximale Bedingungen erfüllte und in keinem Fall irgendwelche Schädigungen hervorrief. GRIESBACH selbst fand, daß die Gesamtblutmenge bei Männern 1:14 bis 1:15 des Körpergewichtes betrug. Bei der schwangeren Frau muß bei der Bestimmung der Gesamtblutmenge das Gewicht des gesamten Fruchtsackes abgezogen werden. Dazu gab ZANGEMEISTER für den 7. Monat 1,85 kg, für den 8. Monat 2,64kg, für den 9. Monat 3,7 kg und für den 10. Monat 4,9 kg an. ALBERS gab als Durchschnittswerte bei einer Graviden im 8. bis 10. Monat von etwa 62 kg Körpergewicht - nach Abzug des Gewichtes der Frucht = 58 kg - und einem Hämatokritwert von 32,6 Vol. % eine Plasmamenge von 3033 cm³ und eine Gesamtblutmenge von 4483 cm³ an. Das bedeutet eine Zunahme der Plasmamenge in der Schwangerschaft von 4% auf 5,2% des Körpergewichtes und der Gesamtblutmenge von 6,3% auf 7,7% des Körpergewichtes. Während der Geburt kommt es zu einer Eindickung des Blutes durch Auspressen von Flüssigkeit in das Gewebe.

Die Untersuchungen von ALBERS ergaben ferner, daß bei

Schwangeren mit Ödemen eine Verringerung der Plasmamenge eintritt, so daß nur etwa 50% der Schwangerschaftshydrämie übrigbleiben, und so die Plasmamenge auf 3,3% und die Gesamtblutmenge auf 5,3% des Körpergewichtes abfallen.

Die Schwangerschaftshydrämie bildet sich bis zum 8. Monat voll aus (BREUER). Die absolute Erythrozytenzahl steigt während der zweiten Hälfte der Schwangerschaft langsam an (DIECKMANN, ALBERS, BREUER u.a.).

Aus den angeführten Untersuchungen geht hervor, daß die physiologische Schwangerschaftshydrämie in Form einer mäßigen Anämie im peripheren Blut zum Ausdruck kommt. Man nannte diesen Zustand "Physiologische Schwangerschaftsanämie" (GRAM) oder "Pseudoanämie" (SCHULTZ). Wenn auch alle Einzelheiten bei früheren Untersuchungen noch nicht erforscht waren, so brachten die exakten Arbeiten von SCHULTZ und HUWER endgültige Klärung.

Die zusammenfassende Tabelle 1 bringt die zahlenmäßigen Angaben einiger Autoren über die Blut- und Plasmamengenverhältnisse.

Autoren		Gesamtblutmenge in cm ³ und % des red.K.-gew.		Plasmamenge cm ³ und	in % des red.K.-gew.	Hb in g% und HE		Ery in Mio/mm ³	Hb _E in γγ	Hkrit in Vol.%
ALBERS	Schwangere	4450	7,7	3035	5,2	11,2	70	4,08	27,45	32,5
	Nichtschwangere	3450	6,3	2235	4,0	12,5	78	4,50	27,77	35,0
BREUER	Schwangere	5490	9,0	3380	5,5	10,8	67	4,24	25,47	38,5
	Nichtschwangere	3789	7,2	2240	4,2	12,6	78	4,765	26,44	42,72
HUWER	Schwangere	4950	7,86	3140	5,04	12,01	75	4,11	29,22	36,8
	Nichtschwangere	3930	6,95	2210	3,87	14,4	90	4,45	32,36	44,0

Tab. 1 Vergleichende Blut- und Plasmamengenverhältnisse
in der Schwangerschaft

HANSEN untersuchte die Blutmauserung in der Schwangerschaft und fand aus der Zahl der Reticulozyten, der Reifungszeit und der Gesamturobilinogenausscheidung eine Abnahme der Erythrozytenüberlebenszeit um 25 bis 50%.

Für die Reticulozytenzahl in der Schwangerschaft gibt SEYFARTH 10 bis 17 % und HUWER einen Mittelwert von 22,9 % an.

Eine qualitative Veränderung der Erythrozyten in ihrer Form, Größe und Färbbarkeit während der normalen Schwangerschaft und bei der Ausbildung einer Schwangerschaftshydrämie wurde von den genannten Autoren nicht beobachtet.

Über erhebliche Veränderungen des weißen Blutbildes in der Schwangerschaft berichteten ARNETH und FUSS. Sie fanden deutliche Kernverschiebungen. HEYN zeigte an Hand einer Tabelle, daß die Leukozytenzahlen von 6 000 auf 16 000/mm³ kontinuierlich anstiegen. Er fand auch eine zunehmende Linksverschiebung bis zu den Metamyelozyten. Nach der Geburt ging die Linksverschiebung wieder zurück, und die Lymphozyten nahmen wieder zu. SCHILLING bestätigte diese Befunde. Er stellte bei einem Teil der Schwangeren ohne erkennbare Ursache recht hohe Neutrophilenzahlen fest und wies auf die Wichtigkeit dieser Befunde für die hämatologische Beurteilung von Infekten in der Schwangerschaft hin.

SCHULTEN glaubt nicht, daß eine Leukozytose allein durch die Schwangerschaft ausgelöst werden könnte.

Die Veränderungen des Serumeiweißes in der Schwangerschaft

ALBERS fand mit Hilfe der gravimetrischen Methode in der normalen Schwangerschaft eine mäßige und bei Schwangerschaftstoxikosen eine deutliche Verminderung des Gesamteiweißgehaltes. Im Wochenbett stiegen die Werte wieder an. Damit bestätigte er im wesentlichen die Ergebnisse, die ZANGEMEISTER mit Hilfe der Kjehldahlmethode gewonnen hatte.

Im einzelnen fand ALBERS folgende Gesamteiweißwerte:

Nichtschwangere	: 7,25-8,59 g%	Mittel: 7,85 g%
gesunde Schwangere	: 5,45-7,64 g%	Mittel: 6,95 g%
Schwangerschafts= toxikosen	: 4,5 -6,64 g%	Mittel: 5,44 g%
gesunde Wöchnerinnen	: 6,41-9,11 g%	Mittel: 7,28 g%
4. - 8. Tag		

Besonders wichtig erschien es, mit Hilfe der Papier=elektrophorese die einzelnen Eiweißfraktionen während der Schwangerschaft quantitativ zu bestimmen. Hierzu stellten WURMANN und WUNDERLY eine signifikante Verminderung des Serumalbumins um 10% fest. Weiterhin fanden sie eine Erhöhung der α - und β -Globulinfraktionen.

In jüngster Zeit wurden in der Universitäts-Frauenklinik Marburg in Zusammenarbeit mit den Behring-Werken elektrophoretische und immunchemische Untersuchungen der Eiweißfraktionen bei Schwangeren durchgeführt. Dabei konnten die Befunde von WURMANN und WUNDERLY bestätigt werden.

Im einzelnen wurden folgende papiererelektrophoretische Werte ermittelt:

	Albumin in %	α_1	Globuline in %			Gesamt= eiweiß in g% (BIURET)
			α_2	β	γ	
Nicht= schwängere	62,3	5,3	7,7	9,3	15,4	6,5-8,5
gesunde Schwangere 10.Monat	44,5	7,5	10,1	21,4	16,5	5,6-8,7
Veränderung in der Schwanger= schaft	Vermin= derung	leichte Vermeh= rung		deutli= che Ver= mehrung	unverän= dert, in Einzelfäl= len leicht vermehrt	unverän= dert, in Einzelfäl= len leicht erniedrigt

Tab. 2 Serumeiweißveränderungen in der Schwangerschaft

Bei diesen Untersuchungen traten keine Differenzen der Serumeiweißwerte in Bezug auf das Alter der Frauen und die Anzahl der Geburten auf.

Immunelektrophoretisch fand sich in der Schwangerschaft eine Verstärkung der Immunpräcipitate im α_2 - und β -Globulinbereich infolge der Vermehrung des α_2 -Makroglobulins und der α_2 - und β -Lipoproteine.

Ferner ergab die quantitative immunologische Bestimmung auch eine deutliche Zunahme des Transferrins. Letztere Fraktion spielt als metallbindendes β_1 -Globulin im Eisenstoffwechsel eine wichtige Rolle und wurde in unsere Betrachtungen einbezogen.

Der Eisenstoffwechsel in der Schwangerschaft

Mit Hilfe der Serumeisenbestimmung legte ALBERS die Grundlagen für unsere heutigen Kenntnisse über die Eisenverhältnisse im Schwangerenblut. .

ALBERS stellte bei der gesunden Schwangeren eine Erhöhung des Serumeisenwertes um 33% auf durchschnittlich 120% fest gegenüber dem anerkannten Durchschnittswert von 89% Eisen bei der gesunden nichtschwangeren Frau (HEILMEYER und PLÖTNER). Er erhielt weiterhin eine geringgradige Abhängigkeit der Serumeisenwerte vom Alter der Schwangeren und der Anzahl der Geburten und fand bei Patientinnen über 30 Jahren beziehungsweise bei Dritt- und Mehrgebärenden eine relative Verminderung.

GOLDECK, REMY und LABHARD stellten in den letzten Jahren mit der gleichen Methode durchschnittlich etwas geringere Serumeisenwerte fest, die bei Erst- bis Viertgebärenden im Bereiche der Norm (90 - 110%) und bei Fünft- und Mehrgebärenden unter der Norm lagen. Die letztgenannten Autoren fanden bei 32 % der untersuchten Schwangeren eine Serumeisenerniedrigung (Sideropenie). Bei einem weiteren Drittel der restlichen Schwangeren konnte durch die erhöhte Eisenresorption ein pathologisch gesteigertes Eisenbedürfnis und damit ebenfalls ein Eisenmangelzustand erwiesen werden. Dadurch stieg der Anteil der Sideropenien in der normalen Schwangerschaft auf mindestens 50% an.

In jüngster Zeit wird außer dem Eisenresorptionstest die sogenannte Eisenbindungskapazität des Serums bestimmt. Dadurch ist es möglich, den vermehrten Eisenbedarf auch bei gestörten Resorptionsverhältnissen zu erkennen. Zur Klärung einer Eisenstoffwechselstörung erscheint damit außer der Serum-eisenbestimmung sowohl ein Resorptionstest als auch die Bestimmung der Eisenbindungskapazität erforderlich. Die Differenz zwischen dieser sogenannten "totalen Eisenbindungskapazität" und dem Serumeisenspiegel ergibt die "latente Eisenbindungskapazität", die also die zusätzlich vom Transferrin gebundene Eisenmenge darstellt.

Als eine weitere Untersuchungsmethode des Eisenstoffwechsels gilt die Bestimmung der Eisenutilisation, das bedeutet die Aufnahme des Eisens von den Erythrozyten. Sie kann mit Hilfe von radioaktivem Fe^{59} bestimmt werden. Während der Schwangerschaft können jedoch solche Substanzen wegen der Schädigungsgefahr für die Frucht nicht zu Blutuntersuchungen herangezogen werden.

Knochenmarksuntersuchungen in der normalen Schwangerschaft

Nach Einführung der intravitalen Knochenmarksuntersuchungen durch ARINKIN 1929 erwartete man mit Recht einen tieferen Einblick in die Problematik der zahlreichen Blutveränderungen in der Schwangerschaft.

DANIACHIJ wies 1936 auf typische schwangerschaftsspezifische Knochenmarksveränderungen hin. Er fand eine Vermehrung der jüngeren erythropoetischen Zellen (Makroblasten) und eine Zunahme der Granulopoese - besonders der Metamyelozyten. Als Ursache für diese Veränderungen nahm er einen peripheren Mehrbedarf (erhöhte Blutmauserung) an. HANSEN fand ebenfalls deutliche Knochenmarksveränderungen in der Schwangerschaft in Form einer Steigerung der erythropoetischen Aktivität.

MARKOFF beschäftigte sich 1939 eingehend mit den Knochenmarksveränderungen bei normaler und pathologischer Schwangerschaft. Er fand im Myelogramm schon vom dritten Schwanger-

schaftsmonat an Abweichungen von der Norm. Im dritten und im sechsten Schwangerschaftsmonat stellte er zwei Höhepunkte der Markreaktion fest mit besonderer Vermehrung der retikulären Zellelemente - namentlich der Plasmazellen - sowie eine erhöhte erythropoetische Aktivität. In der Granulopoese fiel eine Anisozytose und eine Markeosinophilie auf.

Mit Hilfe des Hämomyelogramms nach BOCK untersuchte SCHLAGETTER das Knochenmark in der normalen Schwangerschaft und stellte eine Knochenmarkshyperplasie mit mäßiger Erhöhung der erythropoetischen Reifungszahl und einer Steigerung der erythropoetischen Mitosetätigkeit fest. Darüber hinaus fand er vermehrt basophile Erythroblastennester sowie eine wechselnde Kerngröße und eine gehäufte Plasmapolychromasie der Normoblasten.

Mit Hilfe der karyometrischen Erfassung der Zellteilungsstörung gelingt es - als sinnvolle Ergänzung des Myelogramms - funktionelle Störungen noch exakter zu erfassen. Zur Zeit werden in Verbindung mit anderen hämatologischen Untersuchungen in der Universitäts-Frauenklinik Marburg von JASCHKE karyometrische Studien der Knochenmarkserythropoese in der normalen und pathologischen Schwangerschaft durchgeführt. Er stellte unter anderem in der normalen Schwangerschaft eine erhebliche Zellteilungsstörung im Bereiche der jüngeren Normoblasten fest. Auf seine methodischen Erläuterungen und Ergebnisse sei hiermit verwiesen.

III. Methodik

Bei 40 schwangeren Frauen (20 Erst-, 10 Zweit- und 10 Dritt- und Mehrgebärende) wurden hämatologisch-morphologische und serologische Untersuchungen durchgeführt und mit den Befunden von Nichtschwangeren verglichen.

Im einzelnen wurden bestimmt:

- 1.) Das quantitative und qualitative rote Blutbild.
- 2.) Das quantitative und qualitative weiße Blutbild.
- 3.) Erythrozytenresistenz.
- 4.) Serumbilirubin.
- 5.) Immunologischer Hämolyseennachweis.
- 6.) Serumeisen und Eisenbindungskapazität.
- 7.) Serumeiweiß und Papierelektrophorese.
- 8.) Immunologische quantitative Bestimmung des Transferrins.
- 9.) In einigen Fällen zytologische Untersuchungen des Knochenmarks.
- 10.) In einigen Fällen karyometrische Untersuchungen der roten Vorstufen im Knochenmark.

Die Hämoglobinbestimmung und die Erythrozytenzahl

Die verbreitetste Hämoglobinbestimmungsmethode nach SAHLI weist erhebliche Fehlerquellen auf (KLEINE und PLÖTNER). Eine Verbesserung dieser Methode ist das Zeiss-Ikon Hämometer (LIPPS), wobei durch die Ausschaltung des Verdünnungsfehlers und durch eine exaktere Ablesbarkeit die Nachteile des Farbstabhämometers reduziert wurden. Allen Hämometern, die auf der Reaktion des salzsauren Hämatins beruhen, ist jedoch der sogenannte Hämatinfehler gemeinsam. Er führt in einem Drittel der Fälle zu einer erheblichen Fehlervariante bis $\pm 10\%$ (HEILMEYER). Beim Zeiss-Ikon Hämometer muß die Reaktionszeit von 5 Minuten exakt berücksichtigt werden, wobei die Werte - entsprechend den Vorschriften der Gesellschaft für Innere Medizin (GIM) - direkt in g% angegeben sind.

Die Bestimmung des Hämoglobins als Oxyhämoglobin nach HEILMEYER und SUNDERMANN wird als Standardmethode für die Eichung der anderen Hämoglobinmeßgeräte benutzt und von der GIM für alle Geräte vorgeschrieben. Selbstverständlich ist diese Bestimmungsmethode für die tägliche Praxis zu ungenau, sie sollte aber zu laufenden Kontrollen der verwendeten Hämometer und in der Grundlagenforschung eingesetzt werden.

In der Universitäts-Frauenklinik Marburg finden bei klinischen Serumuntersuchungen exakt geeichte Zeiss-Ikon Hämometer Verwendung, wobei eigene Kontrollserien nur eine geringe methodische Schwankungsbreite von $\pm 0,5 \text{ g\%}$ ergaben.

Die zuverlässigste Zählung der Erythrozyten erfolgt mit Hilfe der Zählkammer nach BÜRKER, wobei die Genauigkeit der Ergebnisse mit der Größe der ausgezählten Fläche zunimmt. Zählt man 80 kleine Quadrate von je $1/400 \text{ mm}^2$ Flächeninhalt - auf der ganzen Kammer verteilt - aus, was bei einer Kammer-tiefe von $0,1 \text{ mm}$ $80 \times 1/4000 \text{ mm}^3$ Volumeninhalt bedeutet, so arbeitet man beim exakten Pipettieren innerhalb einer Fehlerbreite von 100.000 Erythrozyten. Nach den Ausführungen von SCHULTEN würde bei unserer Methode mit einem mittleren Fehler von 220.000 Zellen zu rechnen sein. Als Verdünnungsflüssigkeit wird in der Mischpipette nach THOMA am besten die Hayem-sche Lösung (Hydrarg. bichlor. 0,5 oder 0,1; Natr. sulfur. 5,0; Natr. chlorat. 1,0; Aqua dest. 200,0) verwendet. Bei einer Verdünnung von 1/200 kann die effektiv ausgewertete Blutmenge bei 80 ausgezählten Quadraten errechnet werden und beträgt pro einem kleinen Quadrat $1/800.000$. Jede ausgezählte Zelle repräsentiert demnach 10.000 Erythrozyten. Nach diesem Prinzip wurde die Erythrozytenzählung vorgenommen.

Der Hämoglobingehalt der Einzelerythrozyten

Diese Bezeichnung wurde von BÜRKER eingeführt, der die Hämoglobingrammprozentzahl durch die Erythrozytenzahl dividierte und damit die relative Zahl des Färbeindices (F.I.) durch den genauen Begriff des Hb_E ersetzte. Seine mittlere Schwankungsbreite beträgt nach BÜRKER und HEILMEYER 28 bis $36 \times 10^{-12} = 28$ bis $36 \gamma\gamma$. Bei Werten unter $28 \gamma\gamma$ liegt eine

Hypochromie, bei Werten über 36 μ g eine Hyperchromie und bei Werten im Normalbereich eine Normochromie vor. Zur Ermittlung des Hb_E wurden zahlreiche Normogramme angegeben, doch ist daraus ein exaktes Ablesen kaum möglich, so daß wir unsere Werte in direkter Berechnung ermittelt haben.

Bei diesen Zähl- und Bestimmungsmethoden besteht nach mathematischen Gesetzen ein unvermeidbarer statistischer Fehler, dessen Größe $100/\sqrt{N} \%$ beträgt, wobei N die Anzahl der gezählten Zellen darstellt. Daraus ist ersichtlich, daß die Fehlergrenze mit der Auszählung höherer Zellzahlen vermindert wird.

Die Leukozytenzahl

Für die Leukozytenzählung gelten die gleichen Regeln wie für die Bestimmung der Erythrozytenzahl. Als Verdünnungsflüssigkeit wird allgemein eine hämolysierende 1%ige Eisessiglösung bei einer Verdünnung des Blutes von 1/10 oder 1/20 in der entsprechenden Mischpipette verwendet. Die Zugabe von Farbstoffen (zum Beispiel 1:100 von der 1%igen wäßrigen Gentianaviolettlösung) erleichtert die Erkennung der Leukozytenkerne, ist aber bei guter optischer Ausrüstung der Mikroskope nicht erforderlich. Nach SCHULTENS Angaben würde unsere dreifache Fehlerbreite etwa 8% betragen.

Die Färbung der Blutpräparate

KLIMA würdigt in der neusten Übersicht über Färbemethoden der Blutzellen die alten, bewährten Verfahren von MAY-GRÜNWALD und GIEMSA sowie die kombinierte panoptische Färbung von PAPPENHEIM. Um möglichst gute Präparate zu gewinnen, muß man die klassischen Vorschriften - wie sie auch von ROMEIS zusammengestellt wurden - beachten. Nach der kombinierten Färbung von PAPPENHEIM erhielten wir durchweg gute Präparate, die auch eine qualitative Beurteilung der angefärbten Blutzellen erlaubten. Um eine optimale Anfärbbarkeit der Neutrophilen zu erreichen, empfiehlt es sich, das p_H etwas saurer zu gestalten,

wie es MOMMSEN zur Darstellung der toxischen Granulation ursprünglich forderte.

Die Supravitalfärbung

Einen Überblick über die vielseitige Anwendbarkeit der Supravitalfärbung bietet die Zusammenstellung von GABEL im neuen Handbuch der Hämatologie. Er bestätigt die Meinung von CROSS und SCHWARZKOPF, daß der geeignetste Farbstoff zur Darstellung der Substantia reticulo-filamentosa die allgemein angewandte Brilliantkresylblau-Lösung ist.

SEYFARTH, HITTMAIR und HEILMEYER gaben verschiedene andere Methoden der Supravitalfärbung an.

Wir bringen ein Tröpfchen Blut und ein gleich großes Tröpfchen Farblösung auf das Ende eines Objektträgers auf, mischen diese mit einem zweiten Objektträger und lassen beide für die Dauer von 10 Minuten aufeinandergeklappt liegen, so daß die kapillare Farbstoffschicht als feuchte Kammer wirkt. Danach werden die Objektträger auseinandergenommen und aus der Mischung Ausstriche angefertigt. Dieses Verfahren hat sich auch für die Darstellung der Innenkörper mit etwas verlängerter Einwirkungsdauer bewährt.

Die Auswertung der Reticulozyten wurde nach der Gruppeneinteilung von HEILMEYER durchgeführt.

Die Normalwerte der Reticulozyten betragen beim Gesunden 4 bis 15 % ohne Geschlechtsdifferenz.

Die Maße der Erythrozyten und ihre klinische Bedeutung

Aus den Zusammenstellungen von MATHES und SCHULTEN ist zu ersehen, daß die verschiedenen Maße (Planum, Volumen, Dicke u.a.) heute in der praktischen klinischen Diagnostik noch eine besondere Bedeutung haben. Die Form der Erythrozyten ist normalerweise kreisrund; im peripheren Blutausstrich ist sie jedoch - auch beim Gesunden - bestimmten Schwankungen unterworfen. Stellen die Formveränderungen pathologische Varianten dar, so spricht man je nach der Fehlgestaltung von Poikilo-

zytose (Birnen-, Keulen-, Halbmondformen) oder von Elliptozytose beziehungsweise Drepanozytose bei angeborenen Fehlbildungen. Im übrigen kann man mit dem Okularschraubenmikrometer - besser als mit Meßplatten - den Durchmesser der weitgehend runden Erythrozyten durch direkte Messung ermitteln. Da die Größe schon normalerweise zwischen 6 und 8,5 μ schwankt, ergibt die Häufigkeitsverteilungskurve nach PRICE-JONES einen steilen Gipfel zwischen 7,0 und 7,5 μ mit etwa gleichmäßig abfallenden Schenkeln nach beiden Seiten. Bei Verschiebungen des mittleren Erythrozytendurchmessers nach links zu den kleineren Zellen hin sprechen wir bei unter 6,8 μ Durchmesser von einer Mikroplanie und bei der Rechtsverschiebung auf über 7,6 μ Durchschnittswert von einer Makroplanie.

Für die klinische Praxis hat sich - besonders für die Beurteilung der Makrozytose - das BOCKsche Erythrozytometer bewährt, wobei aus 10 halometrischen Messungen die durchschnittliche Erythrozytengröße errechnet wird.

Das Erythrozytenvolumen wird so ermittelt, daß man den Hämatokritwert, zu dessen Bestimmung HEILMEYER die Methode von VAN ALLEN empfiehlt, durch die Erythrozytenzahl/mm³ teilt. Die durchschnittlichen normalen Hämatokritwerte liegen um 45 Vol.-% (Frauen: 42% $\pm$ 5%; Männer: 47% $\pm$ 7%; WINTROBE). Bei Werten von über 100 u³ Erythrozytendurchschnittsvolumen sprechen wir von einer Makrozytose beziehungsweise Makrovolumie, bei Werten zwischen 100 und 80 u³ von einer Normozytose beziehungsweise Normovolumie und bei Werten unter 80 u³ von einer Mikrozytose beziehungsweise Mikrovolumie. Nach Ermittlung der Erythrozytenzahl, des Hämoglobinwertes in g%, des Erythrozytendurchmessers und des Hämatokritwertes können auch weitere Maße und Indices berechnet werden wie die Erythrozytendicke, der sphärische Index, die Hämoglobinkonzentration u.a.

Die Gesamtblutmenge

Zur Gesamtplasmabestimmung erscheinen am besten geeignet für klinische Zwecke die Farbstoffverdünnungsverfahren (REM=

MER, HEILMEYER u.a.) mit Kongorot oder Evansblaulösung. Die Gesamtblutmenge kann daraus mit Hilfe des Hämatokritwertes errechnet werden.

Die Beurteilung der Blutausstriche

Die Differenzierung der peripheren Blutausstriche erfolgte nach der Methode des SCHILLINGschen Hämogramms mit Berücksichtigung der absoluten Zahlen.

Die osmotische Resistenz der Erythrozyten

Die osmotische Resistenz der Erythrozyten wird heute allgemein in einer hypotonischen NaCl-Verdünnungsreihe ermittelt. Man kann dabei auch Frischblut oder - wie es MAIER empfiehlt - eine Suspension der frischgewaschenen Erythrozyten verwenden. Wir setzen die Verdünnungsreihe in Konzentrationsstufen von 0,02 % NaCl zunächst in 20 Röhrchen von 0,2 bis 0,6 %NaCl an. Diese Verdünnungsreihe reichte für die Resistenzbestimmung der Erythrozyten bei Nichtschwangeren und Schwangeren aus. Bei hochgradiger Verminderung oder Erhöhung der Resistenz - so bei Anämien - wurde die Verdünnungsreihe entsprechend verlängert. MAIER gibt als Normalwert für die minimale Resistenz (beginnende Hämolyse) 0,48 bis 0,50 %NaCl und für die maximale Resistenz (totale Hämolyse) 0,32 bis 0,28 %NaCl an.

Die Bestimmung des Serumbilirubins

Das Serumbilirubin wurde im Sinne von HIJMAN VAN DER BERGH als direktes, das heißt allein mit der Diazo-Reagenz reagierendes und als indirektes, das heißt nach Zusatz von Alkohol oder Coffeainlösung reagierendes Serumbilirubin bestimmt. Der Normalwert des indirekten Bilirubins beträgt maximal 1,0 mg% und ist unter der 0,2 mg%-Grenze nicht mehr sicher erfassbar. Das direkte Bilirubin ist normalerweise im Serum negativ.

Immunologischer Hämolysennachweis

Der Nachweis der Hämolyse und der Hämolysine wurde nach den Vorschriften von MAIER und von SCHUBOTHE beziehungsweise nach DONATH und LANDSTEINER durchgeführt. Dabei wurde auch nach Kälteagglutininen und Kältehämolysinen - auch nach bi-thermischen Hämolysinen gefahndet.

Die Serumeisenbestimmung

Das Serumeisen wird nach der allgemein anerkannten Methode von HEILMEYER und PLÖTNER bestimmt. DAVIES, LEVIN und ROBERHOLZER gaben eine Modifikation der HEILMEYERschen Methode an, nach der in den Behring-Werken Marburg gearbeitet wird und die auch in der Universitäts-Frauenklinik Marburg Anwendung findet. Die Bestimmung der Eisenbindungskapazität erfolgte nach den gleichen Autoren.

Die Serumeiweißuntersuchungen

Die Papierelektrophorese wurde nach dem von GRASSMANN und HANNIG vorgeschlagenen Verfahren durchgeführt.

Die Gesamteiweißbestimmung erfolgte nach dem von GORNALL empfohlenen Biuretverfahren.

Immunologische Eiweißuntersuchungen

Gleichzeitig - aber unabhängig von dieser Arbeit - wurde die immunoelektrophoretische Untersuchung nach der Methode von GRABAR durchgeführt. Die Ergebnisse werden bei dieser Besprechung nicht berücksichtigt.

An quantitativen immunologischen Plasmaproteinbestimmungen wurde vor allem das Albumin und das Transferrin nach der Methode von SCHULTZE und SCHWICK ermittelt.

Die Hämomyelogramme und die karyometrischen Untersuchungen wurden nach H.E. BOCK beziehungsweise LEIBETSEDER und WEICKER vorgenommen, die in einer Parallelarbeit von JASCHKE eingehend besprochen werden.

IV. Ergebnisse mit Besprechung

A. Tabelle über die Blutveränderungen am Ende der Schwangerschaft

Die Ergebnisse der Blutuntersuchungen am Ende der Schwangerschaft wurden in einer Tabelle dargestellt (Tab.3).

Von den insgesamt 40 untersuchten schwangeren Frauen waren 20 Erstgebärende, 10 Zweitgebärende und 10 Dritt- und Mehrgebärende. Sie wurden als Gruppe I, II oder III bezeichnet. Alle Patientinnen hatten ein normales Blutbild mit einem Hämoglobinwert von $11,2 \text{ g\%} = 70 \text{ \%HE}$ und einer Erythrozytenzahl von $3,3 \text{ Mio/mm}^3$ als unterste Grenze. Die mittleren Durchschnittszahlen der Hämoglobinwerte lagen für die Erstgebärenden bei $13,5 \text{ g\%}$, für die Zweitgebärenden bei $12,9 \text{ g\%}$ und für die Dritt- und Mehrgebärenden bei $12,2 \text{ g\%}$. Daraus ist ersichtlich, daß der Hämoglobinwert proportional zu der Anzahl der Geburten abfällt. Im Vergleich zu den nach der gleichen Methode ermittelten Normalwerten von 50 gesunden Nichtschwangeren lagen die Hämoglobinwerte bei Erstgebärenden um 10% und bei Mehrgebärenden um etwa 15% niedriger. Dieser Hämoglobinabfall war in den meisten Fällen durch eine Verminderung der Erythrozytenzahl hervorgerufen; dagegen konnte bei Dritt- und Mehrgebärenden auch eine geringe durchschnittliche und in Einzelfällen - verteilt auf alle drei Gruppen - sogar eine ausgeprägte Abnahme des Hb_E nachgewiesen werden.

Die übrigen Erythrozytenmaße - wie der Durchmesser, das DV_E und die Dicke - lagen unabhängig von der Anzahl der Geburten und dem Alter der Patientinnen mit wechselnden Werten im Bereich der Norm. Die scheinbare Erhöhung der Zellmaße in der Gruppe der Zweitgebärenden ergab sich aus zwei Befunden mit makrozytären Erythrozytenwerten, die in der Schwangerschaft auch bei nichtanämischen Patientinnen vorkommen können.

Die Reticulozytenzahl war ohne Altersunterschied bei Erst- und Mehrgebärenden gleichmäßig deutlich erhöht mit einer Linksverschiebung, wobei - im Gegensatz zu den normalen

	Hb in g% und HE		Ery in Mio/mm ³	Hb _E in γγ	Hkrit in Vol%	Ery-Ø in u	DV _E in μ ³	Erydicke in u	Sphär. Index	Reticulozyten in %	osmot.Resist. in %NaCl	Biliburin in mg%
<u>Nichtschwangere</u>	14,0	87	4,66	30,3	38,9	7,39	84,1	1,9	0,24	9 I : - II : 0,1 III: 3,2 IV : 5,8	0,45-0,35	0,3-1,0
<u>Erstgebärende</u>	13,5	84	4,44	30,3	34,5	7,35	78,1	1,87	0,25	17 I : - II: 0,9 III: 9,0 IV : 7,2	0,45-0,35	0,71
Schwankungsbreite	+2,5	+16	+0,7	+5,0	+3,0	+0,21	+21,9	+0,33	+0,05	+20	+0,5	+0,42
	-2,3	-14	-0,8	-3,5	-3,0	-0,24	-15,9	-0,38	-0,05	- 6	-0,5	-0,34
<u>Zweitgebärende</u>	12,9	80	4,05	32,4	36,0	7,43	90,1	2,1	0,28	17 I : - II : 0,4 III: 6,7 IV : 10,3	0,45-0,35	0,45
Schwankungsbreite	+2,4	+15	+1,27	+5,1	+6,0	+0,15	+16,9	+0,2	+0,04	+10	+0,5	+0,22
	-1,7	-10	-0,69	-3,6	-6,0	-0,24	-14,7	-0,3	-0,05	- 5	-0,5	-0,3
<u>Dritt- und Mehr= gebärende</u>	12,2	76	4,18	29,4	33,5	7,35	80,2	1,9	0,26	19 I : - II : 0,7 III: 10,1 IV : 9,8	0,45-0,35	0,53
Schwankungsbreite	+1,8	+11	+0,57	+1,2	+4,5	+0,13	+6,5	+0,1	+0,02	+13	+0,5	+0,45
	-1,0	- 6	-0,75	-4,4	-5,5	-0,09	-3,1	-0,2	-0,03	-10	-0,5	-0,39

Tab. 3 Blutwerte von Nichtschwangeren und Schwangeren
im 10. Monat

Hämolyse u. Serumeisen Hämolysine	in %	EBK in in %	Gesamt= eiweiß in g%	Elektrophorese Albumin in %	Globulin in %	Trans= ferrin in %	Leuko- Zahl in %	Jugendl. in %	Stabkern. in %	Segment= kern. in %	Lympho. in %	Mono in %	Eo in %
keine	80-120 (98)	296±50	6,5-8,5	55-65 (62,3)	: 5,3 : 7,7 : 9,3 : 15,4	3,0-6,5	6260	-	2,7	59,1	32,7	2,8	2,3
keine	91	327	6,85	45,3	: 8,7 : 11,7 : 16,9 : 17,4	6,62	15828	0,3	5,4	76	12	5	1,6
	+123	+211	+0,9	+10,7		+1,58	+10972	+0,7	+11,6	+12	+22	+7	+4,0
	- 64	-171	-0,75	- 8,4		-1,62	- 8728	-0,3	- 5,4	-15	- 8	-4	-1,6
keine	88,8	268	6,6	47,8	: 8,1 : 11,3 : 19,0 : 13,7	7,07	12954	0,1	4,3	78	12	5	0,7
	+ 67,2	+151	+1,1	+ 3,2		+1,58	+ 6096	+0,9	+3,7	+13	+ 6	+11	+2,3
	- 44,4	- 96	-0,6	- 2,9		-2,3	- 6254	-0,1	-3,3	-13	- 7	-5	-0,7
keine	102	244	6,76	43,4	: 8,7 : 11,8 : 18,6 : 17,5	7,45	10670	-	2,3	75	19	3	0,7
	+ 78	+143	+0,94	+ 5,5		+1,66	+ 7230	-	+4,7	+11	+14	+7	+1,3
	- 48	- 99	-0,76	- 3,8		-1,72	- 3970	-	-2,3	-14	-16	-3	-0,7

Vergleichsfällen - die Gruppe III über die Gruppe IV überwog.

Die Serumeisenwerte lagen in allen drei Gruppen im Bereich der Norm. Eine Abhängigkeit von der Anzahl der Geburten konnte nicht festgestellt werden. Die durchschnittlichen Serumeisenwerte werden weitgehend von den Fällen mit einer larvierten Sideropenie beeinflusst, so daß man eine objektive Beziehungszahl zur Anzahl der Geburten nur nach Abzug der pathologischen Eisenmangelfälle erhalten kann. Wir werden darauf noch näher eingehen. Die EBK (Eisenbindungskapazität) wird ebenfalls in Verbindung mit dem Serumeisen in einem gesonderten Abschnitt besprochen werden.

Die osmotische Resistenz war in allen Untersuchungsgruppen normal. Das indirekte Bilirubin lag mit 0,4 bis 0,7 mg% stets im Bereiche der Norm. Eine Kälte- oder Wärmehämolyse oder Hämolysine der Erythrozyten konnte bei keinem der Fälle nachgewiesen werden.

Die Gesamteiweißbestimmung (BIURET) ergab einen leichten Abfall des Gesamteiweißes, der aber nur in wenigen Fällen die untere Normalgrenze von 6,0 g% unterschritt.

In der Papierelektrophorese lag der prozentuale Anteil an Albumin mit durchschnittlich 45% um 10% unter dem Normalwert. Weiterhin war die Dysproteinämie durch eine mäßige Vermehrung der α_1 - und α_2 -Fraktionen und einen Anstieg der β -Globuline auf das doppelte des Normalwertes charakterisiert. Der γ -Globulinwert blieb im Bereich der Norm.

Die immunologische quantitative Transferrinbestimmung ließ einen proportionalen Anstieg der Werte zu der Anzahl der Geburten erkennen.

Im weißen Blutbild konnte die vielfach beschriebene Leukozytose mit einer Neutrophilie und einer Linksverschiebung sowie eine leichte Monozytenvermehrung festgestellt werden.

Bei der vergleichenden Betrachtung der Einzelfälle wurden noch weitere Zusammenhänge zwischen Erythrozytenmorphologie und den chemischen Befunden gefunden.

B. Blutveränderungen bei Erstgebärenden

Von den 20 Erstgebärenden hatten 4 Patientinnen eine latente Sideropenie; die übrigen 16 Frauen besaßen normale Serumeisenwerte.

Bei den 4 Fällen mit einer larvierten Sideropenie lag nur in einem Fall der Hämoglobinwert mit $11,2 \text{ g\%}$ - bei einer leicht herabgesetzten Erythrozytenzahl von $4,07 \text{ Mio/mm}^3$ - unter der Normalgrenze der Nichtschwangeren, woraus sich eine mäßige Hypochromie von $27 \text{ \%}$ errechnen läßt. Der Serum-eisenspiegel war mit $27 \text{ \%}$ besonders stark erniedrigt; dagegen war die latente EBK mit $260 \text{ \%}$ nur wenig erhöht. Im Myelogramm konnte eine Plasmareifungsstörung der Erythropoese mit einer ERZ von 245,5 nachgewiesen werden. Die Karyometrie ergab eine Teilungsstörung bei $K_{1/4}$.

Der zweite Fall zeigte als zusätzliche Abweichung von der Norm eine Mikrozytose von 68 u^3 bei einer Abflachung der Erythrozyten auf 1,6 u.

Im dritten Fall lag bei normalen Hämoglobin- und Erythrozytenwerten ebenfalls eine Mikrozytose mit 62 u^3 und eine Abflachung der Erythrozyten auf 1,4 u vor.

Bei dem vierten Fall mit einer larvierten Sideropenie waren das rote Blutbild wie auch die EBK normal.

Unter den 16 Erstgebärenden mit normalem Serumeisenspiegel wurde bei 8 Fällen weder eine Veränderung im roten Blutbild noch eine Erhöhung der EBK gefunden.

Von den restlichen 8 Patientinnen hatten 3 ein normales Blutbild, jedoch eine erhöhte EBK.

Bei weiteren 3 Frauen fanden wir eine mäßige Hypochromie mit einer angestiegenen EBK.

Nur in einem Fall lag eine Erythrozytenverminderung im Sinne einer Schwangerschaftshydrämie bei sonst normalen Blutbildwerten und einer normalen EBK vor.

Schließlich ergab sich bei der letzten Patientin dieser Gruppe eine Mikrozytose nur geringen Grades mit einer normalen EBK.

Die Untersuchung von 20 nicht anämischen Erstgebärenden zeigte also bei 12 Patientinnen Veränderungen des peripheren roten Blutbildes bzw. der Serumeisenverhältnisse. Davon waren in 6 Fällen die Veränderungen des roten Blutbildes im Sinne einer Hypochromie oder einer Mikrozytose mit einer larvierten Sideropenie oder einer erhöhten EBK gekoppelt. In einem Fall einer larvierten Sideropenie sowie bei drei Fällen mit deutlich gestiegenen EBK-Werten fanden sich dagegen keine Veränderungen des peripheren roten Blutbildes.

Von diesen 12 Erstgebärenden, deren Blutbefunde Abweichungen von der Norm zeigten, waren in 5 Fällen Knochenmarksuntersuchungen durchgeführt worden. Dabei konnte eine einheitliche Mitosestörung bei $K_{1/4}$ nachgewiesen werden.

C. Blutveränderungen bei Zweitgebärenden

Von den untersuchten 10 Zweitgebärenden hatten 3 Patientinnen eine larvierte Sideropenie mit deutlich erhöhten Transferrinwerten jedoch ohne Veränderungen im roten Blutbild.

Bei weiteren 4 Patientinnen mit normalem Serumeisenspiegel war die EBK angestiegen; davon zeigten 2 Fälle eine mäßige Erythrozytenverminderung und ein Fall eine Mikrozytose von $75 \mu^3$.

Die restlichen 3 Zweitgebärenden hatten ein normales Blutbild sowie normale Eisenwerte.

D. Blutveränderungen bei Dritt- und Mehrgebärenden

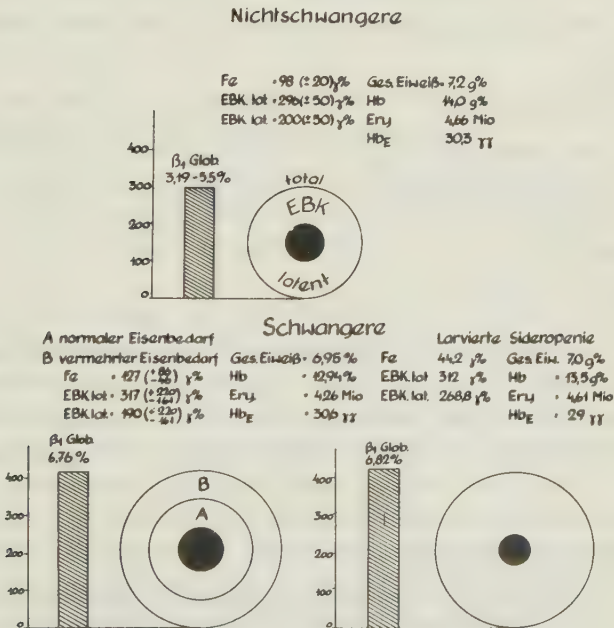
Von den 10 Patientinnen dieser Gruppe hatten 5 eine larvierte Sideropenie; davon zeigten 2 Fälle mäßige Veränderungen des qualitativen roten Blutbildes in Form einer Mikrozytose, und in einem Fall lag eine geringe Erythrozytenverminderung vor. Alle 3 Patientinnen sprachen auf eine Eisentherapie gut an. Bemerkenswert ist, daß bei keiner dieser 5 larvierten Sideropenien - trotz erhöhter Transferrinwerte -

eine eindeutige Erhöhung der EBK nachweisbar war.

Bei den restlichen 5 Schwangeren mit normalen Serum-eisenwerten fand sich einmal eine geringgradige Mikrozytose und in einem zweiten Fall eine mäßige Erythrozytenverminderung im Sinne einer Schwangerschaftshydrämie.

E. Zum Problem der larvierten Sideropenie

Die folgende Tabelle 4 zeigt schematisch die Verhältnisse der Serumeisen-, Eisenbindungskapazität- und der Transferrinwerte bei Nichtschwangeren und Schwangeren. Dabei ist



Tab. 4 Schematische Darstellung der Verhältnisse von Serumeisen-, EBK- und Transferrinwerten bei Nichtschwangeren und Schwangeren

die wechselnde, aber meist erhöhte EBK bei den normalen Schwangeren in Form eines Doppelkreises dargestellt. Aus dem Schema der larvierten Sideropenien ersieht man eine deutliche Erhöhung der latenten EBK. Der Transferrinwert ist in der Schwangerschaft ebenfalls wesentlich vermehrt gegenüber den durchschnittlichen Normalwerten Nichtschwangerer; jedoch wurde ein zusätzlicher Unterschied zwischen normalen Schwangeren und larvierten Sideropenien nicht gefunden.

Eine latente Sideropenie trat - wie aus unseren Ausführungen zu entnehmen ist - bei etwa einem Drittel der Schwangeren auf und war in vielen Fällen von Veränderungen des qualitativen roten Blutbildes begleitet.

Die Häufigkeitsverteilung der larvierten Sideropenien betrug

bei Erstgebärenden	4 Fälle von 20 = 20 %
bei Zweitgebärenden	3 Fälle von 10 = 30 %
bei Dritt- und Mehrgebärenden	5 Fälle von 10 = 50 %
Durchschnittlich	30 %

Eine Häufigkeitsabhängigkeit der auftretenden Sideropenien von der Anzahl der Geburten kann als erwiesen angesehen werden. Dagegen konnten wir eine entsprechende Abhängigkeit des Serumeisenspiegels von der Geburtenzahl und dem Alter der Patientinnen nicht eindeutig nachweisen. Ausschlaggebend scheint bei derartigen Statistiken die ständige Zunahme der Anämienhäufigkeit bei Mehrgebärenden zu sein.

Weiterhin ist noch bemerkenswert, daß wir eine mäßige Erythrozytenverminderung ohne Störung des Eisenstoffwechsels oder qualitative Veränderungen des roten Blutbildes nur in 2 Fällen feststellen konnten, so daß nur diese 2 Fälle eventuell für eine sogenannte "physiologische Schwangerschaftshydrämie" sprechen.

F. Blutveränderungen im Wochenbett

Die Geburt verlief bei den 40 untersuchten Schwangeren bis auf einige leichtere Abweichungen in der Nachgeburt=periode im wesentlichen glatt. Bei allen Patientinnen wurden am vierten und am achten Wochenbettstag Blutbildkontrollen durchgeführt. Das Puerperium war in sämtlichen Fällen komplikationslos. Die Laktation kam bis auf mäßige quantitative Varianten bis zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle am achten Wochenbettstag bei allen Patientinnen normal in Gang.

Wir unterschieden bei unseren Untersuchungen nach bestimmten Gesichtspunkten in drei Gruppen:

1. 14 Patientinnen, die vor der Geburt weder eine larvierte Sideropenie noch Veränderungen im qualitativen roten Blutbild zeigten.
2. 15 Patientinnen, die vor der Geburt mäßige Veränderungen im qualitativen roten Blutbild aufwiesen.
3. 12 Patientinnen, die eine larvierte Sideropenie hatten, die in 7 Fällen mit Veränderungen des roten Blutbildes schon vor der Geburt einhergingen.

Durch einen Vergleich der Blutbildwerte dieser annähernd gleich großen Gruppen konnten wir zu der Frage Stellung nehmen, inwieweit eine larvierte Sideropenie oder leichte Veränderungen des roten Blutbildes zur Entstehung von Wochenbettsanämien - unter Berücksichtigung der Geburtsblutung - beitragen.

1. Bei den 14 Patientinnen, die vor der Geburt normale Werte hatten, fielen auch alle Kontrollen im Wochenbett normal aus. Die Geburtsblutung betrug bei 12 Patientinnen durchschnittlich 250 g, bei 2 Frauen traten durch mäßige atonische Blutungen Blutverluste von 450 beziehungsweise 500 g auf. Auch bei diesen blieben die Blutwerte im Wochenbett normal.

2. In der Gruppe der 14 Patientinnen mit qualitativen Blutbildveränderungen schon vor der Geburt betrug der durchschnittliche Blutverlust 300 g. In 2 Fällen traten infolge eines größeren Scheidenrisses beziehungsweise einer unvollständigen Plazenta Verluste von je 600 g auf. Davon zeigte die eine Patientin, die vor der Geburt bei normalem Hämoglobin- und Serumeisenwert eine leichte Hypochromie hatte, im Wochenbett einen weiteren Hb_E -Abfall, der sich aber nach achttägiger Eisentherapie erholte hatte. Die andere Patientin mit pathologischem Blutverlust hatte vor der Geburt bei normalen Eisenwerten eine Hypochromie mit einem Hämoglobinwert von 11,2 g%, der damit an der untersten Grenze der Norm lag. 4 Tage nach dem Blutverlust war der Hämoglobinwert auf 9,8 g% abgefallen, weshalb eine Eisenmedikation eingeleitet wurde; da am zehnten Wochenbettstag ein weiterer Hämoglobinabfall auf 9,0 g% vorlag, erhielt die Patientin eine Blutkonserve. Danach besserte sich das Blutbild bis auf 12,4 g%.

Von den restlichen 12 Schwangeren mit geringen Blutbildveränderungen vor der Geburt zeigten 8 Frauen nach normaler Geburtsblutung eine Verschlechterung des roten Blutbildes im Wochenbett. Besonders hervorzuheben bleiben davon 4 Fälle, die vor der Geburt als Regelwidrigkeit nur eine erhöhte EBK hatten, bei denen aber nach dem Partus ein deutlicher Hb_E -Abfall auftrat.

3. Bei den 12 Patientinnen mit einer larvierten Sideropenie betrug die durchschnittliche Geburtsblutung etwas über 300 g. Sie lag damit also gering über der der vorausgesehenen zwei Gruppen. Im Wochenbett erhielten alle Patientinnen bis auf eine Ausnahme eine Eisenmedikation. Trotzdem kam es in 8 Fällen vorübergehend zu einem Hämoglobinabfall. Unter Fortführung der Eisentherapie wurde dann allerdings wieder eine Besserung des Blutbildes erreicht. In den restlichen 3 Fällen bewirkte die Eisenprophylaxe von vornherein einen Anstieg der Blutbildwerte im Wochenbett.

Aus der Gegenüberstellung dieser drei Gruppen geht einwandfrei hervor, daß eine larvierte Sideropenie unbedingt und die Erhöhung der EBK oder Veränderungen des qualitativen roten Blutbildes bedingt als eine Art "latente Anämie" angesehen werden können, wobei durch die Belastung der Geburt und des Wochenbettes auch nach normaler Geburtsblutung sich eine Anämie manifestieren kann.

V. Zusammenfassung

Bei 20 Erstgebärenden und 20 Zweit- und Mehrgebärenden wurden vor der Geburt eingehende morphologische und serologische Blutuntersuchungen (einschließlich Serumeisen und Serumweiß) durchgeführt.

Eine larvierte Sideropenie wurde in 30 % aller Fälle festgestellt. Ihre Häufigkeit war abhängig von der Anzahl der Geburten und betrug bei Erstgebärenden 20 %, bei Zweitgebärenden 30 % und bei Dritt- und Mehrgebärenden 50 %.

Eine zweite schwangerschaftsspezifische Variante war die erhöhte Eisenbindungskapazität, die bei 20 % der 40 untersuchten Patientinnen als ein Zeichen des vermehrten Eisenbedarfs auftrat.

Schließlich fanden wir bei 6 Frauen, die einen normalen Eisenspiegel und auch eine normale Eisenbindungskapazität besaßen, geringe Verschiebungen im qualitativen roten Blutbild (15 %), von denen nur 2 Fälle eine alleinige Verminderung der Erythrozyten im Sinne einer eventuellen "physiologischen Schwangerschaftshydrämie" hatten.

Sowohl die latente Sideropenie als auch die erhöhte Eisenbindungskapazität und schließlich noch die geringen Veränderungen des qualitativen roten Blutbildes stellen eine Gefahr im Hinblick auf das Auftreten einer Wochenbettsanämie dar, die sich auch nach normalen Geburtsblutverlusten - in 80 % der Fälle entwickelte. Demgegenüber wurden in der Gruppe der 14 Patientinnen ohne irgendwelche Blutveränderungen sogar pathologische Geburtsblutungen ohne signifikante Schwankungen des roten Blutbildes vertragen.

Eine prophylaktische Eisentherapie ist bei qualitativen Veränderungen des roten Blutbildes, bei einer erhöhten Eisenbindungskapazität und ganz besonders in den Fällen der larvierten Sideropenien angezeigt, wodurch die Ausbildung von Wochenbettsanämien verhindert beziehungsweise ihre Regeneration weitgehend gefördert werden kann.

Ein Zusammenhang zwischen der erhöhten Eisenbindungs-
kapazität und dem Transferrinspiegel ist stets nachweisbar.
Die Größe des Ausmaßes der EBK-Leistung ist jedoch nicht
immer direkt proportional der effektiven Sideropenie.

Eine Schwangerschaftsdysproteinämie mit Hypalbumie
und einer Vermehrung der α_1 -, α_2 - und der β -Globulinfrak-
tionen war - unabhängig von den wechselnden Werten des ro-
ten Blutbildes und des Eisenstoffwechsels - stets nachweis-
bar.

VI. Literaturverzeichnis

1. Albers, H. Eisen bei Mutter und Kind
Thieme Leipzig 1941
2. Allen, Ch.M. van Ein neuer Hämatokrit
Münch.med.Wschr. 72, 1890 (1926)
3. Arinkin, J. Die intravitale Untersuchungsme-
thodik des Knochenmarks
Fol.haemat. (Lpz) 38, 233 (1929)
4. Arneth, J. Die qualitative Blutlehre
Stenderhoff Münster 1920
5. ders. Die Leukozytose in der Schwanger=
schaft während und nach der Ge=
burt und die Leukozytose der Neu=
borenen.
Arch. Gynäk. 74, 145 (1905)
6. Bock, H.E. Das Hämomyelogramm
Klin.Wschr. 18, 1565 (1939)
7. ders. Über ein neues einfaches Erythro=
zytenmeßgerät für praktische kli=
nische Zwecke. (Erythrozytometer)
Klin.Wschr. 12, 1141 (1933)
8. ders. Neue Möglichkeiten praktischer
Anämiediagnostik
Münch.med.Wschr. 81, 1646 und 1686
(1934)
9. Bohnen, P. und Untersuchungen über die Vermehrung
Borrmann, K. der Blutmenge in der Schwanger=
schaft
Arch. Gynäk. 126, 144 (1925)
10. Breuer, H. Ein Beitrag zur Frage der Schwan=
gerschaftsanämie
Dissertation Kiel 1935
zitiert nach Schröder
11. Bürker, K. Notiz über eine neue Form der
Zählkammer
Münch.med.Wschr. 52, 912 (1905)
12. ders. Zur Methode der Hämoglobinbestim=
mung nach Bürker.
Klin.Wschr. 20, 1199 (1941)

13. Daniachij, M.A. Schwangerschaft und Hämatopoiesis
Zbl. Gynäk. 60, 1220 (1936)

14. Davies, G., Levin, B. The micro estimation of serum iron
und Overholzer, V.G. and iron-binding capacity in
normals and in diseases.
J.clin.path. 5, 312 (1952)

15. Dieckmann, W.J. Studien über das Blut in der nor-
und Wegner, C.R. malen Schwangerschaft
Ber. Physiol. 80, 501 (1934)

16. dies. The Blood in Normal Pregnancy
Arch.int.Med. 53, 71 u. 188 (1934)

17. Donath, J. und Über paroxysmale Hämoglobinurie
Landsteiner, K. Münch.med.Wschr. 51, 1590 (1904)

18. Lippinger, H. Die Leberkrankheiten
Springer Berlin 1937

19. Fuß, E.M. Das vollständige Differentialblut-
bild im Puerperium
Dtsch.med.Wschr. 48, 422 (1922)

20. Gabel, F. Supravitalfärbung.
Handbuch der gesamten Hämatologie
Urban und Schwarzenberg
München, Berlin 1960

21. Giemsa, G. Über die Färbung von Feuchtpräpara-
ten mit meiner Azur-Eosinmethode
Dtsch.med.Wschr. 35, 1751 (1909)

22. Goldeck, H., Remy, D. Eisenmangel und Schwangerschaft
und Labhard, H. Dtsch.med.Wschr. 79, 211 (1954)

23. Gornall, A.G., Barda- Determination of Serum Proteins
vill, C.J. u. David, M.M. by Means of the Biuret Reaction
J.biolog.Chem. 177, 751 (1949)

24. Grabar, P. und Méthode permettant l'étude con-
Williams, C.A. juguée des propriétés électropho-
rétiques et immunochimiques d'un
mélange de protéines.
Application au Sérum sanguine.
Biophys.biochem.Acta 10, 193 (1953)

25. Gram, H.C. Über die physiologische Schwanger-
schafts-anämie.
Fol.haemat. (Lpz.) 21 (1922)

26. Grassmann, W. und Hannig, K. Ein quantitatives Verfahren zur Analyse der Serumproteine durch Papierelektrophorese Hoppe Seylers Ztschr.f.physiol. Chemie 290, 1 (1952)
27. Griesbach, W. Eine klinisch brauchbare Methode der Blutmengenbestimmung Dtsch.med.Wschr. 47, 1289 (1921)
28. Gross, R. und Schwarzkopf, B. Vorschläge zur Zählung der sogenannten vitalgranulierten Erythrozyten (Reticulozyten) Acta hämat. 7, 106 (1952)
29. Gusserow, A. Über hochgradigste Anämie Schwangerer Arch. Gynäk. 2, 218 (1871)
30. Hansen, R. Bluterkrankung einschließlich Blutsenkung. Handbuch der Gynäk. 6, 456 (1954)
31. ders. Anämien in der Schwangerschaft und ihre Behandlung Geb. Fra. 1, 523 (1939)
32. ders. Über die Funktion des Knochenmarks in der Schwangerschaft Z. Geb. 116, 398 (1938)
33. Heilmeyer, L. Handbuch der inn. Med. III.Aufl. Bd. 2 Blutkrankheiten Springer Berlin (1942)
34. ders. und Begemann, H. Handbuch der inn. Med. IV.Aufl. Bd. 2 Springer Berlin, Göttingen, Heidelberg (1951)
35. ders. und Hittmair, A. Handbuch der gesamten Hämatologie Urban und Schwarzenberg München, Berlin 1959/1960
36. ders. und Kilchling, H. Zur Frage der Hämometereichung Dtsch.med.Wschr. 76, 1074 und 1089 (1951)

37. Heilmeyer, L. und
Sundermann, A. Gasbindungsvermögen, Eisengehalt und spektrophotometrische Konstanten von reinem, durch Elektrodialyse gewonnenem Hämoglobin, sowie von Vollblut als Grundlagen zur Eichung von Hämometern. Dtsch.Arch.klin.Med. 178, 397 (1936)
38. ders. und
Plötnner, K. Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. Fischer Jena 1937
39. Heyn, A. Beiträge zum Verhalten der Leukozyten in der Gestationsperiode Z. Geb. 87, 518 (1924)
40. Huwer, G. Der Blutfarbstoffwechsel in der Gravidität, zugleich ein Beitrag zur Frage der Leberfunktion in der Schwangerschaft Z. Gynäk. 106, 324 (1933)
41. Jaschke, G. Funktionsstörungen der Knochenmarkserythropoese bei Schwangerschaftsanämien Inauguraldissertation (bei Huber) Marburg 1960
42. Kleine, N. und
Plötnner, K. Handbuch der gesamten Hämatologie II/2, 121 Urban und Schwarzenberg München, Berlin 1960
43. Klima, R. Handbuch der gesamten Hämatologie II/2, 93 Urban und Schwarzenberg München, Berlin 1960
44. Leibetseder, F. Erythropoese und Zellkerngröße Wien.Z.inn.Med. 29, 397 (1948)
45. Lipp, G. Gramm oder % Hämoglobin Dtsch.med.Wschr. 77, 920 (1952)
46. Maier, C. Hämolyse und hämolytische Krankheiten Huber Bern 1956
47. Markoff, N. Das Knochenmark bei normaler und pathologischer Schwangerschaft Z. Geb. 119, 13 (1939)

48. Matthes, M. Messungen, Kurven, Indizes.
Handbuch der gesamten Hämatologie
II/2
Urban und Schwarzenberg
München, Berlin 1960
49. May, R. Eine neue Methode der Romanowsky-
Färbung
Münch.med.Wschr. 53, 358 (1906)
50. ders. und
Grünwald, L. Über Blutfärbung
Zbl.inn.Med. 23, 265 (1902)
51. Miller, R.J., Keith, N.M.
und Rowentree, L.G. Plasma and Blood Volume in Preg-
nancy
J.Amer.med.Assoc. 65, 779 (1915)
52. Mommsen, H. Über den Einfluß der Wasserstoff-
ionenkonzentration auf die Fär-
bung in Blutbildern
Klin.Wschr. 5, 844 (1926)
53. Nägeli, O. Blutkrankheiten und Blutdiagnostik
V.Aufl. Springer Berlin 1931
54. Nasse, H. Das Blut der Schwangeren
Arch. Gynäk. 10, 315 (1876)
55. Nasse, H. Das Blut
Monographie Bonn 1836
56. Pappenheim, A. Neue zytomorphologische Studien
an Blutzellen mit farbanalyti-
schen Methoden
Fol.haemat. (Lpz.) 9, 553 (1910)
57. Price-Jones, C. Read Blood Cell's Diameters
Medical Publication
London, Oxford 1933
58. Remmer, H. Fehlerquellen bei der Plasmapvolu-
menbestimmung
Klin.Wschr. 28, 566 (1950)
59. Romeis, B. Mikroskopische Technik
Leibnitz München 1948
60. Sahli, H. Klinische Untersuchungsmethoden
7.Aufl. Deuticke Leipzig 1928
61. Schilling, V. Das Blutbild und seine klinische
Verwertung
G.Fischer Jena 1912

62. Schlagetter, K. Die Bedeutung der Knochenmarksuntersuchung für die Diagnose der Anämie in der Geburtshilfe Arch. Gynäk. 185, 641 (1955)
- ders. und Schwick, G. Immunchemische Untersuchungen der Serumproteine von Schwangeren Z. Gebh. Gynäk. 157, 225 (1961)
63. Schönholz, L. Untersuchungen über die zirkulierende Blutmenge in der Schwangerschaft Arch. Gynäk. 138, 596 (1929)
64. Schröder, R. Die Schwangerschaft - Ein besonderer Leistungsanspruch Thieme Leipzig 1949
65. Schuboth, H. Serologie und klinische Bedeutung der Autohämantikörper Karger Basel 1958
66. Schulten, H. Lehrbuch der klinischen Hämatologie. Thieme Stuttgart 1953
67. Schultz, W. Die Pseudoanämie in der Schwangerschaft Arch. Gynäk. 157, 110 (1934)
68. ders. Über Schwangerschaftshydrämie Münch.med.Wschr. 80/I, 679 (1933)
69. Schultze, H.E. und Schwick, G. Quant.imm.Bestimmungen v.Plasmaprot. Clin.Chem.Acta 4, 15 (1959)
70. Seyfarth, C. Experimentelle und klinische Untersuchungen über die vitalfärbbaren Erythrozyten Fol. hämat. 34, 7 (1927)
71. Spiegelberger, O. und Gscheidlen, R. Untersuchungen über die Blutmenge trächtiger Hunde Arch. Gynäk. 4, 112 (1872)
72. Thoma, K. zitiert nach Nägeli
73. Van den Bergh, H. Der Gallenfarbstoff im Blut Leyden 1929
74. Weicker, H. Zellteilung und Zellteilungsstörungen. Handbuch der gesamten Hämatologie I/1, 148 Urban und Schwarzenberg München, Berlin, Wien 1957

75. Wintrobe, M.M. Anemia. Classification and Treatment on the Basis of Differences in the average Volume and Hemoglobin Content of the Red Corpuscles
Arch.int.Med. 54, 256 (1934)
76. ders. Clinical Hematology
Lea and Febiger Philadelphia 1947
77. Wuhrmann, F. und
 Wunderly, K. Die Bluteiweißkörper des Menschen
Benno Schwabe Basel 1957
78. Zangemeister, W. Die Lehre von der Eklampsie
Zirzel Leipzig 1926

Lebenslauf

Am 20.4.1938 wurde ich, Gisela Bätz geb. Pagel, als Tochter des Studienassessors Dr. Karl-August Pagel und seiner Ehefrau Lieselotte geb. Kohlhepp in Buxtehude/Stade geboren. Ich besuchte von Oktober 1944 bis März 1949 die Buxtehuder Volksschule und anschließend die Halepaghen-Oberschule in Buxtehude, wo ich im März 1957 die Reifeprüfung ablegte. Das Studium der Medizin begann ich im Sommer-Semester 1957 an der Philipps-Universität in Marburg. Hier bestand ich im Oktober 1959 das Physikum. Anschließend studierte ich im Wintersemester 1959 in München und kehrte zum Sommer-Semester 1960 nach Marburg zurück. Hier beendete ich im Februar 1963 das Medizinische Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Marburg: Beckmann, Berendes, Bock, Bücher, Dimroth, Exner, Förster, Gedigk, Grabowsky, Grill, Gross, Hamm, Hartmann, Heite, Hensel, Heuser, Hildebrand, Hornung, Huber, Illig, Jacob, Kyrieleis, Lang, Linneweh, Linzbach, Mahr, Mangel-König von, Meyer, Müller, Neubauer, Niessing, Nieth, Petry, Pirson, Prinz, Rollhäuser, Schmid, Schmitz, Schrappe, Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Streicher, Vogt, Walcher, Würterle

in München: Bickenbach, Bodechtel, Braunbehrens von, Eyer, Forst, Herrlich, Marchioni, Martius, Schrader, Wagner, Zenker, Zickgraf

Herrn Professor Dr. H. Huber danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit.

Herrn Dr. K. Schlagetter danke ich für seine liebenswürdige Beratung und für seine ständige Hilfsbereitschaft.

